

UNTERSUCHUNGEN ZUR
KOMPENSATORISCHEN HYPOPHAGIE

Gisela Fritsche

1902

Aus dem Institut für Physiologie, Physiologische
Chemie und Ernährungsphysiologie der Tierärztlichen
Fakultät der Universität München

Geschäftsführender Vorstand: Prof. Dr. H. Zucker

Angefertigt unter Leitung von Prof. Dr. E. Scharrer

UNTERSUCHUNGEN ZUR KOMPENSATORISCHEN
HYPOPHAGIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Gisela Fritsche
aus
München

München 1981/82

Cedrukt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. G. Terplan

Referent: Prof. Dr. E. Scharrer

Korreferent: Prof. Dr. M. J. Forstner



Tag der Promotion: 26. Februar 1982

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>Einleitung</u>	1
<u>Literatur</u>	2
Regulation der Nahrungsaufnahme	2
Langfristige Mechanismen	3
Lipostatische Theorie der Verzehrsregulation	3
Kurzfristige Mechanismen	5
Thermostatische Kontrolle des Verzehrs	5
Gastrointestinum und Verzehrsregulation	6
Glucostatische Kontrolle des Verzehrs	7
<u>Material und Methoden</u>	9
Tiermaterial und Haltungsbedingungen	9
Messen der Futteraufnahme	11
Injektionen	12
Blutentnahmen	14
Blutglucose	15
Freie Fettsäuren	15
Freies Glycerin	16
D-(-)-3-Hydroxybutyrat	16
Statistik	17
<u>Versuche und Resultate</u>	18
Übersicht über die Versuche	18
Insulinversuche	20
Versuchsaufbau	20
Ergebnisse	20
Heparinversuche	24
"Normales" Heparin	24
Futteraufnahmeversuche	25
Bestimmung der Blutmetabolite	26

Seite

Depot-Heparin	29
Futterraufnahmeversuche	29
Blutmetabolite	30
Glycerinversuche	32
Versuchsaufbau	32
Ergebnisse	32

<u>Diskussion</u>	34
-------------------	----

<u>Zusammenfassung</u>	39
------------------------	----

<u>Summary</u>	41
----------------	----

<u>Schrifttum</u>	43
-------------------	----

Einleitung

Nach A. Mayer (1901) und J. Mayer (1955) unterliegt die Nahrungsaufnahme einer lang- und kurzfristigen Regulation. Die kurzfristige Verzehrsregulation umfaßt dabei die Variablen, die Hunger und Sättigung und damit den Beginn bzw. die Beendigung einer Mahlzeit induzieren. Diese "Mahlzeit zu Mahlzeit-Regulation" der Nahrungsaufnahme wird offenbar durch längerfristig wirksame von der Größe der Fettdepots abhängige Faktoren moduliert, welche die Konstanterhaltung der Fettdepots und damit des Körpergewichts gewährleisten (= lipostatische Kontrolle des Verzehrs).

Sowohl über die der kurzfristigen als auch der langfristigen Regulation der Nahrungsaufnahme zugrundeliegenden Mechanismen ist wenig bekannt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen Beitrag zur Aufklärung der lipostatischen Kontrolle des Verzehrs zu leisten. Insbesondere sollte geprüft werden, inwieweit Konzentrationsveränderungen von Metaboliten des Fettstoffwechsels im Plasma mit Veränderungen des Futtermittelverzehrs einhergehen.

Literatur

Regulation der Nahrungsaufnahme

Obwohl dem Organismus nicht kontinuierlich Nahrung zugeführt wird und die Umweltbedingungen stark schwanken können, bleibt die Größe der Fettdepots und damit auch das Körpergewicht bei erwachsenen Individuen langfristig relativ konstant. Es muß also Regulationsmechanismen geben, welche die Energieaufnahme und -abgabe im Gleichgewicht halten.

Bis heute ist jedoch noch nicht eindeutig geklärt, wie solche Regulationsmechanismen funktionieren, obwohl es im Laufe der Geschichte nicht an Erklärungsversuchen gefehlt hat. So nahmen die Philosophen der Antike an, daß Hungergefühle dann auftreten, wenn der Verdauungskanal leer ist. Der römische Arzt Galen (130-201 n.Chr.) lokalisierte den "Sitz" des Hungers im Magen, denn er glaubte, daß dessen Kontraktionen bei längerem Nahrungsmangel Hungergefühle auslösen würden.

Solche und ähnliche Ansichten hielten sich über Jahrhunderte, bis methodische und technische Fortschritte in den letzten Jahrzehnten genauere Untersuchungen zur Verzehrsregulation ermöglichten. Dabei stellte sich heraus, daß die Regulation von Hunger und Sättigung auf einem komplexen Zusammenspiel verschiedenster Faktoren beruht.

Relativ früh (André Mayer 1901) begann man zwischen einer Kurzzeit-Regulation auf täglicher Basis und einem längerfristig wirksamen Regulationsmechanismus zu unterscheiden. Letzterer korrigiert sozusagen die "Fehler" der kurzfristigen Regulation und hält damit das Körpergewicht konstant.

Langfristige Mechanismen der Verzehrsregulation

Lipostatische Theorie der Verzehrsregulation

Nach der lipostatischen Hypothese beruht die langfristige Verzehrsregulation auf der Tatsache, daß Tiere täglich spontan eine gewisse Menge Fett mobilisieren. Diese ist abhängig von der gesamten Körperfettmenge, der Tierart, der Zusammensetzung der Diät, der körperlichen Aktivität, der Umgebungstemperatur und, bei fettsüchtigen Tieren, von der Art der Fettsucht (J. Mayer 1955).

Dieser Mechanismus wäre eine Erklärung dafür, daß die Fettdepots trotz starker Schwankungen der Umweltbedingungen relativ konstant bleiben (Kennedy 1953).

Einer Verringerung der Fettdepots nach chronischer Unterernährung folgt eine kompensatorische Hyperphagie (Scharrer et al. 1970), bis das Körpergewicht wieder den "Normalwert" erreicht hat. Im Gegensatz dazu kommt es nach einer durch Zwangsfütterung (Cohn und Joseph 1966) oder Insulininjektionen (Hoebel und Teitelbaum 1966, Booth und Brookover 1967) induzierten Hyperphagie mit Vergrößerung der Fettdepots und Gewichtszunahme zu einer kompensatorischen Hypophagie. Diese hält so lange an, bis die Größe der Fettdepots und damit auch das Gewicht wieder den "Normalwert" erreicht haben. So scheint eine Zunahme des Fettgewebes über einen bestimmten Sollwert eine Mobilisierung des überschüssigen Fettes zu bewirken, eine Abnahme unter einen bestimmten Sollwert dagegen eine gesteigerte Lipogenese (Le Magnen et al. 1973).

Die Nahrungsaufnahme ad libitum gefütterter Ratten unterliegt circadianen Schwankungen, die möglicherweise ebenfalls Ausdruck einer lipostatischen Regulation sind. Die Ratte frißt etwa 70% ihres Futters nachts, während sie tagsüber nur etwa 30% des pro Tag verzehrten Futters

aufnimmt (Larue-Achagiottis und Le Magnen 1979). Dieser Tag-Nacht-Rhythmus wird wahrscheinlich durch Insulin gesteuert. Der Plasmainsulinspiegel sowie die Lipogenese sind nämlich nachts erhöht, tagsüber dagegen überwiegt die Lipolyse (Le Magnen et al. 1973). Da Insulininjektionen eine Hyperphagie verursachen (Booth und Brookover 1967, Hoebel und Teitelbaum 1966, MacKay et al. 1940), läßt sich die nächtliche Hyperphagie der Ratte möglicherweise durch den um diese Zeit erhöhten Plasma-insulinspiegel erklären (Le Magnen et al. 1973). Nachts ist zudem die Insulinsensitivität von auf Insulin ansprechenden Geweben gesteigert (Randle et al. 1963).

Eine wichtige Zentrale für diese lipostatische Regulation des Verzehrs ist der ventromediale Hypothalamus. Eine Zerstörung dieses Zwischenhirnareals führt zu Hyperphagie und Fettsucht (Panksepp 1971, Kennedy 1953, Hoebel und Teitelbaum 1966). Diese sich nur tagsüber manifestierende Hyperphagie hält jedoch nur so lange an, bis die Tiere ein bestimmtes höheres Gewicht erreicht haben. Es wird also nur der Sollwert des Körpergewichts nach oben verstellt (Hoebel und Teitelbaum 1966). Da Tiere mit Läsionen des ventromedialen Hypothalamus gegenüber Eingriffen, die kurzfristig sättigen, genauso empfindlich sind wie Tiere ohne Läsionen, scheint dieser Zwischenhirnbereich hauptsächlich für die längerfristige Regulation der Nahrungsaufnahme verantwortlich zu sein (Panksepp 1971).

Kurzfristige Mechanismen

Thermostatische Kontrolle des Verzehrs

Die thermostatische Hypothese der Verzehrsregulation postuliert, daß die Futteraufnahme von der Thermoregulation kontrolliert wird (Brobeck 1948). Grundlage dieser Überlegungen war die Tatsache, daß der Verzehr bei hoher Außentemperatur erniedrigt, bei niedriger Außentemperatur dagegen erhöht ist. Die Steigerung der Thermogenese während der Futteraufnahme könnte demnach durch die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung Sättigung induzieren. Die spezifisch-dynamische Wirkung tritt bei niedriger Außentemperatur nicht mehr auf. Darauf soll nach Brobeck (1960) die Hyperphagie bei Kälteexposition beruhen.

Von anderen Autoren wird der Anstieg der Thermogenese während der Nahrungsaufnahme jedoch vor allem auf die durch die Nahrungsaufnahme bedingte erhöhte Muskelaktivität zurückgeführt (Abrams und Hammel 1964). Darüberhinaus besteht zwischen dem Energiegehalt des aufgenommenen Futters und der verzehrten Futtermenge eine negative Korrelation (Adolph 1947). Dagegen konnte zwischen dem Energiegehalt des Futters und der durch die Nahrungsaufnahme gesteigerten Thermogenese kein Zusammenhang gefunden werden.

Deshalb spielt diese beim Zustandekommen der Sättigung wahrscheinlich keine Rolle.

Die bei Kälteexposition auftretende Hyperphagie könnte ihre Ursache in einer Beschleunigung des gastrointestinalen Transits der Nährstoffe haben (Sleeth und van Liere 1937, Kraly und Blass 1976), da sowohl die Magenentleerung als auch die Resorption von Nährstoffen bei niedrigen Umgebungstemperaturen schneller ablaufen.

Gastrointestinalum und Verzehrsregulation

Bei kontinuierlicher Infusion einer flüssigen Diät in den Magen kommt es bei der Ratte zu einer raschen kompensatorischen Verzehrsdepression (Thomas und Mayer 1968). Infundiert man dagegen Nährstoffe in die Blutbahn, bleibt der Verzehr in den meisten Fällen unbeeinträchtigt (Scharrer et al. 1974, Adair et al. 1968, Yin und Tsai 1973, Stephens und Baldwin 1974). Dies spricht dafür, daß durch die Anwesenheit von Nährstoffen im Verdauungstrakt Sättigung induziert wird. So scheinen in der Darm-schleimhaut Mechano- und Chemorezeptoren zu existieren, die für die Regulation des Verzehrs bedeutsam sind (Scharrer und Geary 1977, Hunt und Stubbs 1975). Durch Dehnung des Magens oder von Darmabschnitten mittels aufblasbarer Ballons wird die Nahrungsaufnahme reduziert (Share et al. 1952).

Intraduodenale Infusionen von Glucose führen zu einer deutlichen Verzehrsreduktion. Die Tatsache, daß nach Vagotomie dieser Effekt nicht mehr auftrat, spricht für die Existenz intestinaler glucosesensitiver Sättigungsrezeptoren, deren Afferenzen im Nervus vagus verlaufen (Rezek und Novin 1976).

Es gibt aber auch Hinweise auf eine humorale Informationsübertragung vom Gastrointestinaltrakt zum ZNS. So führten intraperitoneale Injektionen des Gastrointestinalhormons Cholecystokinin (CCK) bei mehreren Species zu einer dosisabhängigen Verzehrsdepression (Gibbs et al. 1973, 1976).

Das CCK wird hauptsächlich bei Anwesenheit von Nährstoffen im Duodenum ausgeschüttet und könnte daher als Sättigungshormon infrage kommen (Smith und Gibbs 1975).

Glucostatische Kontrolle des Verzehrs

Die glucostatische Theorie der kurzfristigen Verzehrsregulation macht Fluktuationen der Glucoseutilisationsrate von Glucoserezeptoren im Hypothalamus oder auch in anderen Organen für das Zustandekommen von Hunger und Sättigung verantwortlich (Mayer 1955). Eine hohe Glucoseutilisationsrate der Glucoserezeptoren induziert nach dieser Theorie Sättigung, eine niedrige dagegen Hunger (Booth 1972). Dabei dient die Differenz zwischen dem arteriellen und venösen Blutglucosegehalt in den peripheren Gefäßen als Index für die Glucoseutilisation. Diese Theorie basiert unter anderem darauf, daß bereits während der Aufnahme einer kohlenhydratreichen Mahlzeit die Blutglucosekonzentration ansteigt (Strubbe und Steffens 1975).

Nachdem die Injektion von Goldthioglucoose, nicht aber von anderen Goldthioverbindungen, bei Mäusen eine Degeneration des ventromedialen Hypothalamus und Fettsucht bewirkt, nahm man an, daß in diesem Zwischenhirnbereich Glucoserezeptoren existieren (Mayer und Marshall 1956).

Dies wird von einer ganzen Reihe von Befunden gestützt. So wird zum Beispiel durch die Injektion von 2-Desoxyglucose, welche die Glucoseverwertung hemmt, die Nahrungsaufnahme stimuliert (Haupt und Hance 1971, Booth 1972). Durch direkte Applikation von Glucose in den Nucleus ventromedialis oder nach intravenösen Glucoseinfusionen kommt es in diesem Bereich zu einer Frequenzsteigerung der Aktionspotentiale von Neuronen (Anand et al. 1964). Im Bereich des ventrolateralen Hypothalamus ist die Wirkung umgekehrt.

Es ist jedoch fraglich, ob diese hypothalamischen Glucoserezeptoren für die Regulation von Hunger und Sättigung verantwortlich sind, da die Infusion von Glucoselösungen in die Blutbahn in den meisten Fällen keine

Verzehrsdepression bewirkte (Adair et al. 1968, Scharrer et al. 1974, Yin und Tsai 1973). Nur bei fettreich gefütterten Ratten konnte nach kontinuierlichen Glucoseinfusionen in die Aorta eine deutliche Verzehrsdepression festgestellt werden. Bei kohlenhydratreich gefütterten Ratten änderte sich der Verzehr dagegen nicht (Geary et al. 1979).

Einige Autoren konnten bei Glucoseinfusionen in die Vena portae nach vorangegangenem Nahrungsentzug bei Kaninchen (Van der Weele et al. 1974), Hunden (Russek 1970) und Ratten (Booth und Jarman 1976) einen Verzehrsrückgang feststellen, während entsprechende Infusionen in die Vena jugularis den Verzehr nicht beeinflussen. Wenngleich diese Befunde von anderen nicht bestätigt wurden (Baile et al. 1971, Yin und Tsai 1973, Stephens und Baldwin 1974), könnten demnach in der Leber glucosespezifische Sättigungsrezeptoren existieren, die möglicherweise für das Zustandekommen von Hunger und Sättigung verantwortlich sind. Auch Glucoseinfusionen in den Magen, das Duodenum oder das Ileum bewirkten eine Reduktion der Nahrungsaufnahme (Yin und Tsai 1973, Van der Weele et al. 1974, Glick und Modan 1976, Campbell und Davis 1974). Diese Verzehrsdepression war proportional zum Energiegehalt der infundierten Glucoselösung, unabhängig davon, in welchen Dünndarmabschnitt infundiert wurde (Glick und Modan 1976). Diese Befunde sprechen dafür, daß Glucoserezeptoren im Dünndarm eine wichtige Rolle bei der Regulation der Nahrungsaufnahme spielen.

Material und Methoden

Tiermaterial und Haltungsbedingungen

Als Versuchstiere wurden männliche Sprague-Dawley-Ratten verwendet, die wir von der Firma IWV, Gelting, bezogen. Die Aufstallung erfolgte in Einzelkäfigen aus Draht bei einer Raumtemperatur zwischen 24°C und 26°C und einem Lichtprogramm mit jeweils 12-stündigen Hell- und Dunkelperioden. Die Dunkelphase erstreckte sich von 11 Uhr bis 23 Uhr, die Hellphase von 23 Uhr bis 11 Uhr, sofern nicht anders angegeben.

Die Tiere wurden 14 Tage vor Versuchsbeginn an das Lichtprogramm und die Versuchsdiäten gewöhnt. Die Versuchsdiäten bestanden entweder aus einer pulverförmigen kohlenhydratreichen Diät (HK-Diät) oder einer pastenartigen fettreichen Diät (HF-Diät). Die energetische Dichte betrug etwa 16 KJ umsetzbare Energie pro Gramm.

Die Zusammensetzung der Diäten ist aus den Tabellen 1 bis 4 ersichtlich.

Trinkwasser stand unbegrenzt zur Verfügung.

Genauere Einzelheiten sind in den Versuchsbeschreibungen angegeben.

Tabelle 1

Zusammensetzung der HK-Diät

Maisstärke	76,6 %
Kasein ¹⁾	13,0 %
Mineralsalzmischung (siehe Tab. 3)	5,0 %
Vitaminmischung (siehe Tab. 4)	2,0 %
Sojaöl	3,3 %
	100,0 %

1) Säurekasein mit 1% DL-Methionin ergänzt

Tabelle 2

Zusammensetzung der HF-Diät

Kasein ¹⁾	13,00 %
Mineralsalzmischung (siehe Tab. 3)	5,00 %
Vitaminmischung (siehe Tab. 4)	2,00 %
Hostalen ²⁾	40,00 %
Sojaöl	3,54 %
Rindertalg	23,54 %
Schweineschmalz	12,92 %
	100,00 %

1) Säurekasein mit 1% DL-Methionin ergänzt

2) Polyäthylenpulver

Tabelle 3

Zusammensetzung der Mineralsalzmischung

CaCO_3	12,500 g
$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	11,700 g
K_2HPO_4	8,350 g
NaCl	6,250 g
Na_2HPO_4	5,800 g
$\text{MgSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$	4,160 g
Fe-Citrat	0,370 g
$\text{MnSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$	0,380 g
ZnCO_3	0,066 g
$\text{CuSO}_4 \times 5 \text{ H}_2\text{O}$	0,016 g
KJ	0,033 g
NaF	0,008 g
	50,000 g

Tabelle 4

Zusammensetzung der Vitaminmischung

Vitamin A	5000 IE
D ₃	1000 IE
E	100 mg
K ₃	2 mg
C	20 mg
B ₁ x HCl	20 mg
B ₂	20 mg
B ₆ x HCl	10 mg
B ₁₂	30 mcg
Biotin	200 mcg
Folsäure	2 mg
Nikotinsäure	50 mg
Ca-Panthotenat	50 mg
Cholinchlorid	2 g
Inosit	250 mg
p-Aminobenzoesäure	100 mg
Maisstärke ad	20 g

Messen der Futteraufnahme

Die Futteraufnahme wurde während der Dunkelphase durch Wiegen der Futternäpfe auf 0,1 g genau in bestimmten Zeitabständen gemessen. Durch Unterlegen von Papier unter die Drahtkäfige konnte verstreutes Futter auffangen und mitgewogen werden. Die Zeitabstände, in denen die Futteraufnahme gemessen wurde, sind in den einzelnen Versuchsbeschreibungen angegeben. Bei einigen Versuchen wurde den Tieren für mehrere Stunden vor Versuchsbeginn das Futter entzogen.

Injektionen

Die Versuche sind in drei Gruppen mit jeweils unterschiedlichen Injektionsbehandlungen aufgeteilt.

a) Insulinversuche

In diesen Versuchen wurden die Konzentrationsveränderungen von Metaboliten des Fett- und des Kohlenhydratstoffwechsels im Plasma von hypophagen Tieren nach Insulininjektionen im Verlauf einer Mahlzeit gemessen.

Die Tiere wurden ca. 14 Tage vor Versuchsbeginn an eine kohlenhydratreiche Diät gewöhnt, die unbegrenzt zur Verfügung stand. Vor Beginn der Injektionen erfolgte eine Aufteilung der Tiere in zwei gleich große Gruppen mit etwa gleichem Körpergewicht. Die eine Gruppe diente als Kontrollgruppe, die Tiere der anderen Gruppe erhielten zweimal täglich zum Lichtwechsel eine subcutane Injektion einer Insulinsuspension oberhalb der Schulterblätter (MC-Insulin Novo Lente^R 40 I.E./ml, Novo Industrie Mainz). Am ersten Tag wurden zweimal 4 I.E., am zweiten und dritten zweimal 6 I.E. injiziert. Die erste Injektion wurde zu Beginn der Dunkelpphase vorgenommen.

Vereinzelt starben Tiere während der Insulinbehandlung. Der tägliche Futterverzehr wurde während und im Anschluß an die Insulininjektionsperiode gemessen.

b) Heparinversuche

In diesen Versuchen wurde geprüft, wie sich die Konzentrationen von freien Fettsäuren und freiem Glycerin im Plasma sowie die Blutglucosekonzentration nach Injektion von "normalem" Heparin und Depot-Heparin verändern. Zum anderen wurde untersucht, inwieweit sich diese Konzentrationsveränderungen auf den Futterverzehr auswirken.

"Normales" Heparin

Die eine Hälfte der Tiere wurde ungefähr 14 Tage vor Beginn des Versuchs mit einer kohlenhydratreichen Diät (HK-Diät), die andere mit einer fettreichen Diät (HF-Diät) gefüttert. Die Injektionen erfolgten im Anschluß an diese Vorfütterung nach vierstündigem Futterentzug und eine Stunde nach Beginn der Dunkelfase. Die eine Hälfte der Tiere der HK-Gruppe und der HF-Gruppe diente als Kontrolle und erhielt 1 ml physiologische Kochsalzlösung intraperitoneal ca. 1 cm caudal des Nabels in der Linea alba injiziert. Den Tieren der jeweils anderen Hälfte der beiden Gruppen wurde 500 I.E. Heparin (Heparin Novo 5000 I.E./ml, Novo Industrie Mainz) in 1 ml physiologischer NaCl-Lösung ebenfalls intraperitoneal injiziert.

Depot-Heparin

Die Aufteilung der Tiere erfolgte wie oben. In einem Versuch wurden nur fettreich gefütterte Ratten verwendet. Der Injektionszeitpunkt lag eine Stunde vor Beginn der Dunkelfase ohne vorherigen Futterentzug. Es wurde subcutan injiziert (1000 I.E. Depot-Heparin in 1 ml physiologischer NaCl-Lösung). Das Depot-Heparin wurde von der Firma Novo Industrie, Mainz, bezogen. Den Tieren der Kontrollgruppe wurde 1 ml physiologische NaCl-Lösung subcutan injiziert.

c) Glycerinversuche

Die Tiere wurden vor der Durchführung der Versuche 14 Tage lang an die HK-Diät gewöhnt. Dann wurden die Tiere in drei gleich große Gruppen aufgeteilt. Um zu überprüfen, wie sich die parenterale Verabreichung von Glycerin auf den Verzehr auswirkt, wurde den Tieren der drei Grup-

pen entweder 1 ml physiologische NaCl-Lösung (= Kontrolltiere), 80 mg bzw. 160 mg Glycerin (mit physiologischer NaCl-Lösung jeweils auf 1 ml aufgefüllt) subcutan injiziert. Bezüglich der Glycerindosierung orientierten wir uns an den Versuchen von Wirtschafter und Davis (1977). Insgesamt fanden drei Versuchsdurchgänge im Abstand von jeweils einem Tag statt, so daß die Tiere der drei Gruppen zeitversetzt allen drei Behandlungen unterzogen wurden. Die Injektionen wurden 1 h vor Beginn der Dunkelphase vorgenommen.

In einem Wiederholungsversuch wurde den Tieren vor der Injektion, die 1 h nach Beginn der Dunkelphase erfolgte, für 4 h das Futter entzogen. Die Injektion erfolgte in diesem Fall intraperitoneal. Die injizierte NaCl-Lösung (= Kontrollinjektion) hatte in diesem Experiment die gleiche Osmolarität wie die injizierten Glycerin-NaCl-Lösungen. Das für die Versuche verwendete Glycerin stammte von der Firma Merck, Darmstadt (Glycerin reinst).

Blutentnahmen

Zur Blutentnahme wurden die Tiere in einem Glasgefäß mit Äther narkotisiert. Mit Hilfe von äthergetränktem Zellstoff konnte im Bedarfsfall nachdosiert werden.

Zunächst wurde die Bauchhöhle in der Medianlinie eröffnet. Dann wurden zur Erleichterung der Blutentnahme zwei Entlastungsschnitte entlang des Rippenbogens angelegt. Als erstes erfolgte die Blutentnahme aus der Vena hepatica mit einer heparinisierten 1 ml-Tuberkulinspritze, im Anschluß daran mit einer anderen Spritze aus der Vena portae. Die jeweils entnommene Blutmenge lag bei beiden Gefäßen zwischen 0,3 und 0,5 ml.

Da wir bei den Heparinversuchen mehrere Metabolite im Plasma bestimmen wollten, benötigten wir 8 - 10 ml Blut. Diese Blutmenge wurde aus der Aorta mit Hilfe von heparinisierten 10 ml-Monovetten entnommen. Danach wurden die Tiere durch Eröffnen der Brusthöhle getötet.

Bestimmung des Blutglucosespiegels

Der Blutglucosespiegel wurde nach der GOD-Perid-Methode (Testkombination der Firma Boehringer, Mannheim) bestimmt.

Bestimmung der freien (unveresterten) Fettsäuren im Plasma

Der Gehalt an freien Fettsäuren im Plasma wurde mit Hilfe der von Dole (1956) entwickelten und von Annison (1960) modifizierten Methode bestimmt.

Das Plasma wurde sofort nach der Zentrifugation bis zur weiteren Verarbeitung tiefgefroren.

Ein ml aufgetautes Plasma und 5 ml Extraktionsgemisch (40 ml Isopropanol + 10 ml n-Heptan + 1 ml 1 n HCl) wurden in einem Schüttelzylinder 30 sec ausgeschüttelt und danach 10 min stehengelassen. Nach Zugabe von 3 ml Wasser und 2 ml n-Heptan wurde nochmals 2 min ausgeschüttelt und der sich bildende Heptanüberstand mit einer Pasteurpipette in einen Glaszylinder überführt. Nach nochmaligem 1-minütigem Schütteln des Rückstands mit 2 ml n-Heptan wurde der Heptanüberstand zum vorherigen hinzupipettiert. Im Vakuumverdampfer erfolgte das Abdampfen des Heptans, im Anschluß daran das Lösen des Rückstandes (freie Fettsäuren) in 5 ml absolutem Äthanol und danach die Titra-

tion mit 0,01 n äthanolischer KOH. Zur Titration verwendeten wir eine Kolbenbürette (Micro-Feinbürette, Fa. Ströhlein Düsseldorf) und als Indikator Nilblau. Mit Hilfe eines Palmitinsäurestandards und der bei der Titration verbrauchten KOH-Menge wurde die Konzentration der freien Fettsäuren berechnet.

Bestimmung des freien Glycerins im Plasma

Die Bestimmung des freien Glycerins erfolgte enzymatisch (Testkombination "Triglyceride" von Boehringer, Mannheim). Plasma wurde 1:1 mit 0,6 n Perchlorsäure enteiiweißt. Nach Abpipettieren des Überstandes erfolgte die Neutralisation gegen Phenolphthalein mit 2 n KOH. Anschließend wurde zentrifugiert und 0,5 ml des klaren Überstandes für die Glycerinbestimmung verwendet.

Bestimmung von D-(-)-3-Hydroxybutyrat (3-HB) im Plasma

D-(-)-3-Hydroxybutyrat wurde enzymatisch nach der Methode von Williamson und Mellanby (1974) bestimmt.

Ein ml Plasma wurde mit 1 ml 0,6 n Perchlorsäure enteiiweißt und bei 5°C mit 10 000 U/min zentrifugiert. Nach Abpipettieren von 1 ml Überstand und Zugabe von 0,01 ml Universalindikator wurde mit 20%iger KOH neutralisiert. Nun wurden 0,25 ml Probe, 1 ml Hydrazin/Tris-Puffer, 1,75 ml Wasser und 0,1 ml NAD-Lösung in eine Halbmicroküvette pipettiert und 15 min stehengelassen. Dann wurde die Extinktion bei 366 nm gegen Luft gemessen. Nach anschließender Zugabe von 0,01 ml 3-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase wurde 90 min später die Extinktion nochmals

gegen Luft gemessen. Aus der Zunahme der Extinktion wurde unter Berücksichtigung des Verdünnungsfaktors der Gehalt an D-(-)-3-Hydroxybutyrat in $\mu\text{Mol pro ml Plasma}$ berechnet.

Statistik

Zur Prüfung der Gruppenunterschiede auf Signifikanz diente der Mann-Whitney-U-Test (zweiseitige Fragestellung). Für alle als "signifikant" bezeichneten Unterschiede ist $p \leq 0,05$.

Die angegebenen Werte sind Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$).

Übersicht über die Versuche

Auf Seite 18 und 19 findet sich eine Übersicht über die durchgeführten Versuche. Dabei werden jeweils die Tierzahl, das Gewicht der Tiere, die Art der Fütterung sowie die durchgeführten Messungen angegeben.

Übersicht über die Versuche

Ver- such	Anzahl der Tiere beh. T.	Tiere Kon. T.	Diät	Kör- perge- wicht	Art der Versuche
<u>Insulinversuche</u>					
1a	15	14	HK	365	Bestimmung von Blutglucose (Vollblut) in V. hepatica und V. portae zu Beginn der Mahlzeit und nach 5 min, 15 min und 30 min
1b	21	19	HK	365	Bestimmung der Plasmagluco- se, sonst wie 1a, zusätz- lich Bestimmung des freien Glycerins im Plasma
<u>Heparinversuche</u>					
<u>"Normales" Heparin</u>					
2a	12	12	HK	305	Messen des Verzehrs 30 min und 60 min nach intraperi- tonealer Heparininjektion
	12	12	HF	321	
2b	12	12	HK	341	wie 2a, jedoch 30 min-, 60 min- und 120 min-Werte
	12	12	HF	362	
2c	12	12	HK	347	wie 2a, jedoch 60 min-, 120 min-, 180 min- und 240 min-Werte
	12	12	HF	376	
3a	6	6	HK	365	Bestimmung von Blutglucose (Vollblut) und freien Fett- säuren (Plasma) 30 min nach i.p. Heparininjektion
	6	6	HF	394	
3b	6	6	HK	365	wie 3a, jedoch 90 min nach i.p. Heparininjektion
	6	6	HF	390	
3c	6	6	HK	347	wie 3b, zusätzlich Be- stimmung des freien Gly- cerins im Plasma
	6	6	HF	362	

Übersicht über die Versuche

Ver- such	Anzahl der Tiere beh. T. Kon. T.	Diät	Kör- perge- wicht	Art der Versuche	
<u>Heparinversuche</u>					
<u>Depot-Heparin</u>					
4a	9	9	HF	374	Messen d. Verzehrs 2 h, 4 h, 8 h, 12 h und 24 h nach subcutaner Injektion von Depot-Heparin
4b	11	12	HK	320	wie 4a
	10	11	HF	338	
4c	9	9	HF	384	Bestimmung von Blutglucose (Vollblut) und freien Fett- säuren, freiem Glycerin und D-3-Hydroxybutyrat im Plas- ma 8 h nach s.c. Injektion von Depot-Heparin

Glycerinversuche

5a	18/18	18	HK	257	Messen des Verzehrs 2 h, 3 h, 5 h, 7 h und 26 h nach s.c. Glycerininjektion (zwei verschiedene Dosie- rungen)
5b	6/6	6	HK	299	wie 5a, jedoch intraperi- toneale Glycerininjektion
5c	18/18	18	HK	304	Tiere fasteten 4 h vor dem Versuch. Messen des Ver- zehrs 1 h, 2 h, 3 h, 4 h und 24 h nach i.p. Gly- cerininjektion
5d	18/18	18	HK	259	wie 5c

beh. T. = behandelte Tiere

Kon. T. = Kontrolltiere

HK = kohlenhydratreiche Diät

HF = fettreiche Diät

Ergebnisse

Insulinversuche (1a und 1b)

Nach Untersuchungen anderer Autoren (Grötschel 1980, Hoebel und Teitelbaum 1966, Booth und Brookover 1967) bewirkt eine durch Insulininjektionen verursachte Vergrößerung der Fettdepots bei der Ratte im Anschluß an die Behandlung eine kompensatorische Hypophagie, die zur Normalisierung des Körpergewichts führt. Während der kompensatorischen Hypophagie war in diesen Versuchen eine Erhöhung des Blutglucosespiegels sowie der Plasmakonzentrationen der freien Fettsäuren und des D-(-)-3-Hydroxybutyrats zu verzeichnen, die nach den Postulaten der lipostatischen Hypothese der Verzehrsregulation (siehe Literaturteil) als ursächliche Faktoren für die kompensatorische Hypophagie in Betracht kommen. Da nach neueren Untersuchungen glucosesensitive Sättigungsrezeptoren in der Leber an der Verzehrsregulation beteiligt sein sollen (Russek 1970, Booth und Jarman 1976, Campbell und Davis 1974), wurde in den beiden Versuchen (1a,b) der Konzentrationsverlauf der Blut- bzw. Plasmaglucose in der Vena hepatica während und nach einer Mahlzeit bei Tieren mit kompensatorischer Hypophagie sowie bei Kontrolltieren ermittelt. Die Blutglucosekonzentrationen in der Vena hepatica dürften nämlich die in der Leber selbst herrschende Glucosekonzentration am besten widerspiegeln (Langhans 1981). Zum Vergleich wurde die Blut- bzw. Plasmaglucosekonzentration auch im Pfortaderblut bestimmt, da die Blutversorgung der Leber und damit auch der Glucoseeinstrom in die Leber hauptsächlich über die Pfortader erfolgt.

Die Blutentnahmen erfolgten am 2. Tag nach Beendigung der 3-tägigen Insulininjektionsperiode (siehe methodischer Teil), also während der Periode der kompensatorischen Hypophagie. Den Tieren wurde nach einem Futterentzug von

90 bis 120 min zu Beginn der Dunkelphase Futter angeboten. Anschließend wurden sie beobachtet. Die Blutentnahme erfolgte dann entweder zu Beginn der Mahlzeit oder zu verschiedenen Zeiten nach Beginn der Mahlzeit. Die einzelnen Zeitpunkte sind den betreffenden Tabellen (Tab. 5-7) zu entnehmen. In diesem Zusammenhang ist anzuführen, daß die Mahlzeitendauer unter den genannten Bedingungen nach Vorversuchen bei den "normophagen" Kontrolltieren (keine vorausgegangenen Insulininjektionen) ca. 15-20 min, bei den hypophagen Tieren dagegen 10-15 min beträgt.

Die erhaltenen Ergebnisse sind in den Tabellen 5-7 zusammengestellt.

Es zeigt sich, daß die Blut- bzw. Plasmaglukosekonzentrationen in der Vena hepatica während und nach der Mahlzeit bei den hypophagen Tieren im allgemeinen höher waren als bei den Kontrolltieren (Tabellen 5 und 6). Demgegenüber ergaben sich für das Pfortaderblut keine deutlichen Gruppenunterschiede. Die Glukosekonzentration des Pfortaderbluts stieg während der Mahlzeit deutlicher an als die Glukosekonzentration im Blut der Vena hepatica. Des weiteren waren die Blutglukosekonzentrationen in der Vena hepatica deutlich höher als in der Pfortader. Dies trifft ganz besonders für die hypophagen Tiere zu. Demnach scheint bei den hypophagen Tieren während der Mahlzeit mehr Glukose aus der Leber freigesetzt worden zu sein als bei den Kontrolltieren. Alles in allem dürfte somit die Hyperglycämie in der Vena hepatica bei den hypophagen Tieren auf eine erhöhte Glukosefreisetzung aus der Leber zurückzuführen sein.

Da nach neueren Untersuchungen die subcutane Injektion von Glycerin bei der Ratte zu einer Verzehrdepression führen soll (Wirtschafter und Davis 1977), könnte die kompensatorische Hypophagie auch durch einen erhöhten Plasmaglycerinspiegel bedingt sein. Wir haben daher im Versuch 1b unter den gleichen Bedingungen wie in Versuch 1a den Glycerinspiegel im Aortenplasma gemessen. Wie aus Tabelle 7 zu er-

sehen ist, waren bei den hypophagen Tieren generell höhere Plasmaglycerinkonzentrationen zu verzeichnen, sodaß auch dieser Faktor an der kompensatorischen Hypophagie ursächlich beteiligt sein könnte.

Tabelle 5

Blutglucosespiegel (Vollblut) zu verschiedenen Zeitpunkten der Mahlzeit (Angaben in mg/100 ml, $\bar{x} \pm s$)

Zeit (min)			Vena hepatica V.h.	Vena portae V.p.	Diff. V.h. - V.p.
Vers. 1c	0	hyp. T. ¹⁾	128,0 $\pm$ 15,3	67,9 $\pm$ 9,4	60,1
		Kon. T. ²⁾	97,6 $\pm$ 15,5	61,3 $\pm$ 6,3	36,3
	5	hyp. T.	141,1 $\pm$ 2,6	94,1 $\pm$ 19,8	47,0
			$p < 0,05$		
	15	Kon. T.	107,0 $\pm$ 13,0	74,9 $\pm$ 7,7	32,1
	15	hyp. T.	117,8 $\pm$ 6,9	92,6 $\pm$ 15,0	25,2
		Kon. T.	117,9 $\pm$ 7,9	102,4 $\pm$ 30,3	15,5
	30	hyp. T.	120,1 $\pm$ 14,2	122,4 $\pm$ 43,3	- 2,3
		Kon. T.	103,2 $\pm$ 3,2	161,8 $\pm$ 12,7	-58,6

1) hypophage Tiere

2) Kontrolltiere

Tabelle 6

Glucosespiegel (Plasma) zu verschiedenen Zeitpunkten der Mahlzeit ($\bar{x} \pm s$)

Zeit (min)			Vena hepatica V.h.	Vena portae V.p.	Diff. V.h. - V.p.
Vers. 1b	0	hyp. T. ¹⁾	221,5 $\pm$ 29,6	131,7 $\pm$ 39,3	89,8
		Kon. T. ²⁾	200,8 $\pm$ 27,8	142,1 $\pm$ 30,0	58,7
	5	hyp. T.	235,8 $\pm$ 32,3 $p \leq 0,05$	181,2 $\pm$ 29,7	54,6
		Kon. T.	205,3 $\pm$ 8,4	173,3 $\pm$ 7,8	32,0
	15	hyp. T.	262,6 $\pm$ 32,5 $p \leq 0,05$	218,6 $\pm$ 19,2	44,0
		Kon. T.	205,5 $\pm$ 24,0	228,6 $\pm$ 35,1	-23,1
	30	hyp. T.	234,9 $\pm$ 10,8	222,4 $\pm$ 43,3	12,5
		Kon. T.	220,4 $\pm$ 14,4	228,8 $\pm$ 33,5	-2,4

1) hypophage Tiere

2) Kontrolltiere

Tabelle 7

Glyceringehalt des Plasmas zu verschiedenen Zeitpunkten der Mahlzeit

(Angaben in $\mu\text{Mol/ml}$, $\bar{x}$)

Zeit (min)		hypophage Tiere			Kontroll- tiere	
Vers. 1b	0	0,38	(3)	$p \leq 0,05$	0,20	(4)
	5	0,37	(3)		0,23	(2)
	15	0,34	(3)		0,19	(2)
	30	0,22	(2)		0,11	(2)
		$\bar{x} = 0,32$		$p \leq 0,05$	$\bar{x} = 0,20$	

() = Anzahl der Tiere

Heparinversuche (2a-4c)

"Normales" Heparin

Nach Untersuchungen von Grötschel (1980) sowie Geary et al.^{x)} (1982) sind bei der Ratte während der durch vorausgegangene Insulininjektionen ausgelösten kompensatorischen Hypophagie die Plasmakonzentrationen der freien Fettsäuren und des 3-Hydroxybutyrats erhöht. Nach eigenen Untersuchungen ist bei diesen Tieren zudem der Plasmaglycerinspiegel gesteigert. Nach der lipostatischen Hypothese der Verzehrsregulation könnten die erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Metabolite des Fettstoffwechsels an der kompensatorischen Hypophagie ursächlich beteiligt sein. Trifft dies zu, so sollte eine durch Injektion von Heparin hervorgerufene Erhöhung der Plasmakonzentrationen dieser Metabolite mit einer Verzehrsdepression einhergehen.

In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß Heparin infolge der Freisetzung der Lipoproteinlipase aus dem Kapillarendothel zu einer erhöhten lipolytischen Aktivität im Plasma und damit zur verstärkten Freisetzung von Fettsäuren und Glycerin aus den im Blut zirkulierenden Lipoproteinen führt (Grossman et al. 1954).

In zwei Vorversuchen, in denen verschiedene Heparindosen hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Gehalt des Plasmas an freien Fettsäuren untersucht wurden, ließ sich bei Ratten 20 min nach i.p. Injektion von 500 I.E. Heparin eine signifikante Erhöhung der Plasmakonzentration der freien Fettsäuren nachweisen.

Futteraufnahmeversuche (2a-2c)

Die eine Hälfte der Tiere wurde von Beginn der Aufstallung an mit kohlenhydratreicher Diät (HK-Diät), die andere mit fettreicher Diät (HF-Diät) gefüttert. Den Tieren wurde 4 h vor Beginn des Versuchs das Futter entzogen. Eine Stunde nach Beginn der Dunkelphase erhielten sie eine intraperitoneale Heparin- bzw. "NaCl"-Injektion, wie im methodischen Teil beschrieben.

Die Messung des Verzehrs erfolgte 30 min und 60 min nach der Injektion (Versuch 2a). Im darauffolgenden Versuch (2b) wurde der Verzehr nach 30 min, 60 min und 120 min gemessen, im dritten (2c) nach 60 min, 120 min, 180 min und 240 min.

Ergebnisse

Bei den fettreich gefütterten Ratten ließ sich in den ersten beiden Versuchen 30, 60 und 120 min nach Heparin-injektion eine geringgradige Verzehrreduktion feststellen, die jedoch nicht signifikant war. Eine entsprechende Tendenz ergab sich im letzten Versuch nicht. Bei HK-Fütterung zeichnete sich nach Heparininjektion in keinem der Versuche eine Verzehrdepression ab (Tabelle 8).

Tabelle 8

Verzehr von Ratten zu verschiedenen Zeitpunkten nach Injektion von Heparin bzw. von physiologischer NaCl-Lösung.
(Angaben in g/Ratte, $\bar{x} \pm s$)

	Zeit (min)	HF-Diät		HK-Diät	
		Heparin	NaCl	Heparin	NaCl
Vers. 2a	30	2,4 $\pm$ 1,3	3,1 $\pm$ 1,6	1,5 $\pm$ 1,2	1,3 $\pm$ 1,0
	60	2,7 $\pm$ 1,7	3,7 $\pm$ 1,8	2,0 $\pm$ 1,1	1,9 $\pm$ 1,0
Vers. 2b	30	3,7 $\pm$ 1,5	4,6 $\pm$ 2,1	2,8 $\pm$ 1,6	2,0 $\pm$ 1,4
	60	4,5 $\pm$ 2,2	5,5 $\pm$ 2,7	3,9 $\pm$ 2,8	2,6 $\pm$ 1,9
	120	5,0 $\pm$ 2,4	6,4 $\pm$ 3,3	4,6 $\pm$ 3,0	3,6 $\pm$ 1,9
Vers. 2c	60	5,3 $\pm$ 2,1	5,0 $\pm$ 1,6	3,4 $\pm$ 2,0	3,8 $\pm$ 1,9
	120	5,7 $\pm$ 2,4	5,9 $\pm$ 1,6	4,2 $\pm$ 2,2	4,9 $\pm$ 1,7
	180	6,6 $\pm$ 2,8	6,3 $\pm$ 2,0	5,1 $\pm$ 2,6	6,0 $\pm$ 1,8
	240	7,2 $\pm$ 3,2	7,6 $\pm$ 2,1	5,9 $\pm$ 2,8	7,7 $\pm$ 2,0

Bestimmung der Blutmetabolite (3a-3c)

Zur Bestimmung der betreffenden Blutmetabolite wurden die Tiere wie bei den oben beschriebenen Futteraufnahmeversuchen behandelt. Es fehlte jedoch die vorherige Fastenperiode. Die Blutentnahme erfolgte aus der Aorta und wurde im Versuch 3a 30 min, in den Versuchen 3b und 3c 90 min nach der Heparininjektion vorgenommen. In allen drei Versuchen wurden die Konzentration von Blutglucose und die Plasmakonzentration der freien Fettsäuren bestimmt. Im Versuch 3c wurde zusätzlich die Konzentration von freiem Glycerin im Plasma ermittelt.

Ergebnisse

Bei einem Vergleich zwischen den fettreich (HF) und kohlenhydratreich (HK) ernährten Tieren ergaben sich folgende Unterschiede:

Die Plasmakonzentration der freien Fettsäuren war bei fettreicher Fütterung gegenüber kohlenhydratreicher Fütterung verdoppelt. Der Plasmagehalt an freiem Glycerin war um das Dreifache erhöht.

Nach Heparininjektion waren die Plasmakonzentrationen der freien Fettsäuren bei den fettreich und kohlenhydratreich gefütterten Tieren gegenüber den mit physiologischer NaCl-Lösung behandelten Tieren jeweils signifikant erhöht. Der Glyceringehalt des Plasmas war ebenfalls deutlich höher (Tabelle 9). Der Blutglucosegehalt wurde durch die Heparininjektion nicht erhöht.

Nach diesen Versuchen scheint sich somit eine durch Heparininjektion hervorgerufene wahrscheinlich kurzzeitige Erhöhung der Plasmakonzentrationen der freien Fettsäuren und des Glycerins auf den Verzehr nicht auszuwirken.

Tabelle 9

Blutmetabolite nach Injektion von Heparin bzw. physiologischer NaCl-Lösung ($\bar{x} \pm s$)

Diät		Blut-glucose (mg/100ml)	FFS im Plasma (μ mol/ml)	freies Glycerin im Plasma (μ mol/ml)
Vers. 3a	HF	Hep. 93 $\pm$ 5	1,6 $\pm$ 0,3 $p < 0,01$	
		NaCl 95 $\pm$ 7	0,6 $\pm$ 0,1	
	HK	Hep. 109 $\pm$ 17	0,7 $\pm$ 0,2	
		NaCl 100 $\pm$ 15	0,4 $\pm$ 0,1	
Vers. 3b	HF	Hep. 102 $\pm$ 6	1,7 $\pm$ 0,7 $p < 0,05$	
		NaCl 102 $\pm$ 3	0,7 $\pm$ 0,1	
	HK	Hep. 125 $\pm$ 25	0,7 $\pm$ 0,2	
		NaCl 102 $\pm$ 17	0,4 $\pm$ 0,2	
Vers. 3c	HF	Hep. 108 $\pm$ 12	2,0 $\pm$ 0,5 $p < 0,05$	0,35 $\pm$ 0,16
		NaCl 110 $\pm$ 10	1,0 $\pm$ 0,4	0,25 $\pm$ 0,14
	HK	Hep. 115 $\pm$ 6	0,9 $\pm$ 0,1 $p < 0,005$	0,08 $\pm$ 0,03
		NaCl 117 $\pm$ 9	0,3 $\pm$ 0,1	0,06 $\pm$ 0,01

HF = fettreiche Diät

HK = kohlenhydratreiche Diät

Depot-Heparin

Nachdem sich bei den Versuchen mit normalem Heparin keine eindeutige Verzehrsreduktion nachweisen ließ, wurde untersucht, inwieweit länger anhaltende Stoffwechselveränderungen den Verzehr beeinflussen.

Zu diesem Zweck wurde in den folgenden Versuchen statt des "normalen" Heparins ein Depot-Heparin (1000 I.E./Ratte) verwendet.

Futteraufnahmeversuche (4a/b)

Im ersten Versuch wurden die Tiere ausschließlich mit HF-Diät gefüttert. Eine Stunde vor Beginn der Dunkelphase wurde Depot-Heparin bzw. physiologische NaCl-Lösung subcutan appliziert, wie im methodischen Teil beschrieben. Die Futteraufnahme wurde 2 h, 4 h, 8 h, 12 h und 24 h nach der Injektion gemessen. Die Wiederholung des Versuches erfolgte mit einer kohlenhydratreich (HK) und einer fettreich (HF) ernährten Tiergruppe.

Ergebnisse

Beim ersten Versuch (4a) war der Verzehr der "Heparintiere" zu allen Zeitpunkten signifikant herabgesetzt (Tabelle 10).

Sowohl bei fettreich als auch bei kohlenhydratreich ernährten Tieren zeichnete sich im darauffolgenden Versuch (4b) ab 8 h nach der Heparininjektion eine Abnahme des Verzehrs ab (Tabelle 10). Die Unterschiede zwischen den Versuchs- und den Kontrolltieren waren jedoch in diesem Versuch nicht signifikant.

Tabelle 10

Futtermverzehr von Ratten zu verschiedenen Zeitpunkten nach Injektion von Depot-Heparin bzw. physiologischer NaCl-Lösung. (Angaben in g/Ratte, $\bar{x} \pm s$)

	Zeit (h)	HF-Diät		HK-Diät	
		Dep.-Hep.	NaCl	Dep.-Hep.	NaCl
Vers.	2	1,8 $\pm$ 0,7	3,1 $\pm$ 1,8		
4a	4	3,3 $\pm$ 1,3	5,1 $\pm$ 1,7		
		$p < 0,05$			
	8	7,5 $\pm$ 1,8	12,2 $\pm$ 2,6		
		$p < 0,002$			
	12	10,8 $\pm$ 3,6	15,9 $\pm$ 2,7		
		$p < 0,02$			
	24	13,6 $\pm$ 5,1	19,5 $\pm$ 2,8		
		$p < 0,02$			
Vers.	2	1,1 $\pm$ 1,1	1,3 $\pm$ 1,1	1,5 $\pm$ 1,5	1,1 $\pm$ 1,1
4b	4	3,3 $\pm$ 2,3	3,1 $\pm$ 2,0	4,1 $\pm$ 2,6	3,9 $\pm$ 1,0
	8	8,4 $\pm$ 2,5	9,6 $\pm$ 2,7	9,1 $\pm$ 2,4	9,9 $\pm$ 2,0
	12	11,9 $\pm$ 2,3	14,1 $\pm$ 2,8	11,3 $\pm$ 2,4	12,7 $\pm$ 1,5
	24	17,7 $\pm$ 2,9	19,6 $\pm$ 2,0	15,5 $\pm$ 3,6	18,1 $\pm$ 1,6

Bestimmung der Blutmetabolite (4c)

Alle ausschließlich mit HF-Diät gefütterten Tiere wurden wie im oben beschriebenen Futteraufnahmeversuch (4a) behandelt. Die Tötung der Tiere erfolgte 8 Stunden nach Injektion von Depot-Heparin, da bei den vorhergehenden Futteraufnahmeversuchen zu diesem Zeitpunkt eine Verzehrsreduktion festgestellt worden war.

Die Blutproben wurden zur Bestimmung von Blutglucose, freien Fettsäuren, freiem Glycerin und 3-Hydroxybutyrat aus der Aorta entnommen.

Ergebnisse

Der Blutglucosespiegel von "Heparintieren" und Kontrolltieren zeigte 8 h nach Injektion von Depot-Heparin keine nennenswerten Unterschiede.

Im Gegensatz dazu waren die Plasmakonzentrationen der freien Fettsäuren, des freien Glycerins und des 3-Hydroxybutyrats 8 h nach der Injektion von Depot-Heparin signifikant erhöht (Tabelle 11).

Tabelle 11

Blutmetabolite 8 h nach Injektion von Depot-Heparin bzw. physiologischer NaCl-Lösung ($\bar{x} \pm s$)

	Blut- glucose (mg/100ml)	FFS im Plasma (μ mol/ml)	freies Glycerin im Plasma (μ mol/ml)	3-Hydroxy- butyrat im Plasma (μ mol/ml)
Heparin- tiere	99 $\pm$ 18	1,8 $\pm$ 0,5	0,36 $\pm$ 0,10	1,4 $\pm$ 0,3
Kontroll- tiere	102 $\pm$ 12	0,8 $\pm$ 0,1	0,19 $\pm$ 0,04	0,9 $\pm$ 0,3
Statistik		$p < 0,002$	$p < 0,002$	$p < 0,005$

Glycerinversuche (5a-5d)

Bei den hypophagen Ratten wurde neben einer Erhöhung der freien Fettsäuren im Plasma (Grötschel 1980) im Versuch 1c ein im Vergleich zu den Kontrolltieren erhöhter Plasmaplasma-glycerinspiegel nachgewiesen.

Andere Autoren erzielten nach oraler (Grinker et al. 1980, Om und Hohenegger 1979), intraperitonealer (Racotta und Russek 1977) und subcutaner (Wirtschafter und Davis 1977) Glycerinapplikation eine Abnahme des Verzehrs. Diese Befunde veranlaßten uns, die Wirkung von Glycerin auf die Futteraufnahme weitergehend zu untersuchen.

Die Tiere wurden bei allen Versuchen mit HK-Diät gefüttert. Die Glycerininjektion erfolgte, wie im methodischen Teil beschrieben, eine Stunde vor Beginn der Dunkelphase. Die Injektionen wurden entweder subcutan (Versuch 5a) oder intraperitoneal (Versuche 5b-5d) vorgenommen. In den Versuchen 5c und 5d erfolgte die Glycerininjektion nach 4-stündigem Futterentzug eine Stunde nach Beginn der Dunkelphase. Die Messung des Verzehrs erfolgte zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Glycerininjektion (Tabelle 12).

Ergebnisse

Subcutane und intraperitoneale Glycerinapplikation führte bei ad libitum Fütterung in keinem Fall zu einer signifikanten Abnahme des Verzehrs (Tabelle 12).

Da bei einem Teil der Versuche die Versuchsbedingungen der oben genannten Autoren (Wirtschafter und Davis 1977, Racotta und Russek 1977) eingehalten wurden, bestehen Zweifel an der Verallgemeinerungsfähigkeit der von diesen Autoren berichteten Ergebnisse. Es bleibt zudem zu prüfen, ob Glycerin in den verabreichten Dosierungen zu Plasmaglycerinkonzentrationen führt, wie sie bei den hypophagen Ratten ermittelt wurden.

Tabelle 12

Kumulativer Verzehr zu verschiedenen Zeitpunkten nach
Injektion von Glycerin (zwei verschiedene Dosierungen)
bzw. NaCl-Lösung. (Angaben in g/Ratte, $\bar{x} \pm s$)

	Zeit (h)	Glycerin		NaCl- Lösung
		80 mg/kg	160 mg/kg	
Vers. 5a	2	1,3 $\pm$ 0,4	1,6 $\pm$ 0,7	0,9 $\pm$ 0,1
s.c.	3	1,9 $\pm$ 0,3	2,2 $\pm$ 0,7	2,0 $\pm$ 0,5
	5	5,2 $\pm$ 0,9	4,7 $\pm$ 1,2	5,1 $\pm$ 0,3
	7	8,1 $\pm$ 0,5	8,1 $\pm$ 1,4	8,0 $\pm$ 1,2
	26	19,6 $\pm$ 0,9	20,4 $\pm$ 2,6	19,2 $\pm$ 1,7
Vers. 5b	2	0,3 $\pm$ 0,5	0,5 $\pm$ 0,3	0,5 $\pm$ 0,6
i.p.	3	0,8 $\pm$ 1,4	0,6 $\pm$ 0,4	0,6 $\pm$ 0,6
	5	0,9 $\pm$ 1,4	1,3 $\pm$ 0,8	1,1 $\pm$ 0,9
	7	2,2 $\pm$ 2,3	2,7 $\pm$ 1,2	2,0 $\pm$ 1,4
	26	13,1 $\pm$ 1,9	14,9 $\pm$ 3,1	15,0 $\pm$ 1,3
Vers. 5c	1	4,3 $\pm$ 3,0	3,3 $\pm$ 1,6	3,8 $\pm$ 2,4
i.p.	2	4,7 $\pm$ 2,3	4,2 $\pm$ 1,9	6,7 $\pm$ 5,6
nach 4 h	3	5,5 $\pm$ 2,3	5,3 $\pm$ 2,3	6,7 $\pm$ 2,9
Fasten	4	6,6 $\pm$ 2,9	6,4 $\pm$ 2,4	7,7 $\pm$ 2,9
	24	21,8 $\pm$ 2,6	20,6 $\pm$ 3,3	21,2 $\pm$ 3,4
Vers. 5d	1	3,7 $\pm$ 1,6	3,6 $\pm$ 1,4	3,7 $\pm$ 1,4
i.p.	2	4,7 $\pm$ 1,6	4,7 $\pm$ 1,8	4,9 $\pm$ 1,6
nach 4 h	3	5,5 $\pm$ 1,6	5,6 $\pm$ 1,9	6,1 $\pm$ 1,7
Fasten	4	7,1 $\pm$ 2,0	7,7 $\pm$ 2,6	8,1 $\pm$ 1,9
	24	21,2 $\pm$ 2,9	22,3 $\pm$ 2,4	21,7 $\pm$ 1,2

Diskussion

Über längere Zeit erfolgende Injektionen von Depot-Insulin führen zu einer erhöhten Futteraufnahme sowie zu einer Vergrößerung der Fettdepots und damit zu einer Zunahme des Körpergewichts (Mackay et al. 1940, Brandes 1977, Booth und Brookover 1967). Der Organismus versucht, die durch Insulin ausgelöste Hypoglykämie durch gesteigerte Nahrungsaufnahme zu kompensieren. Dadurch soll offenbar die Versorgung des Zentralnervensystems mit Glucose sichergestellt werden (Lotter und Woods 1977). Die überschüssige Energie wird in Form von Fett gespeichert (Hoebel und Teitelbaum 1966).

Nach Absetzen der Insulininjektionen folgt bei anschließender ad libitum-Fütterung für mehrere Tage eine hypophage Phase, in der sich die Fettdepots verkleinern, bis sie wieder ihre normale Größe erreicht haben (Cohn und Joseph 1962, Hoebel und Teitelbaum 1966).

Welche mit der Größe der Fettdepots in Zusammenhang stehende Faktoren den Verzehr kausal beeinflussen, ist bisher nicht bekannt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die Stoffwechselveränderungen während der hypophagen Phase im Hinblick auf ihre Auswirkungen auf die Futteraufnahme zu untersuchen.

Da mehrere Befunde für die Existenz glucosesensitiver Sättigungsrezeptoren in der Leber sprechen (Van der Weele et al. 1974, Russek 1970, Booth und Jarman 1976), wurde in der ersten Versuchsserie der Blutglucose- bzw. Plasmaglucosespiegel in der Vena hepatica bei Ratten während und nach der Aufnahme einer Mahlzeit bestimmt. Die Plasmaglucosekonzentration in der Vena hepatica dürfte nämlich in etwa die in der Leber herrschende Glucosekonzentration widerspiegeln, da in der Leber

auf Grund der hohen Glucosepermeabilität der Zellmembran der Hepatozyten stets ein rascher Ausgleich bezüglich der Glucosekonzentration in der intra- und extrazellulären Flüssigkeit erfolgt. Zum Vergleich wurde auch die Blut- bzw. Plasmakonzentration in der Pfortader gemessen, da etwaige Glucosekonzentrationsunterschiede zwischen dem Blut der Vena hepatica und der Pfortader Rückschlüsse auf die hepatische Glucosefreisetzung bzw. Glucose-speicherung zulassen.

In unseren Versuchen war die Glucosekonzentration im Blut der Vena hepatica bei den hypophagen Tieren generell höher als bei den Kontrolltieren. Falls somit glucose-sensitive Sättigungsrezeptoren in der Leber vorhanden sind, könnte die nach vorausgegangenen Insulininjektionen auftretende kompensatorische Hypophagie auf einer erhöhten Glucosekonzentration in der Leber beruhen. Die bei den hypophagen Tieren erhöhte Blutglucosekonzentration in der Vena hepatica dürfte in erster Linie auf eine verstärkte Freisetzung von Glucose aus der Leber zurückzuführen sein, da sich im Blut der Pfortader keine entsprechend deutlichen Gruppenunterschiede in der Glucosekonzentration abzeichneten, und da die während der Aufnahme der Mahlzeit vorhandene Differenz in der Blut- bzw. Plasmaglukosekonzentration zwischen der Vena hepatica und der Pfortader bei den hypophagen Tieren sehr viel größer war. Diese Befunde stehen auch mit dem relativ niedrigen Glykogengehalt der Leber bei den hypophagen Tieren (Grötschel 1980, Geary et al. 1982) in Einklang.

Nach Untersuchungen von Geary et al. (1982) sind bei Ratten mit kompensatorischer Hypophagie auch die Plasmakonzentrationen der freien Fettsäuren sowie des 3-Hydroxybutyrats erhöht. Diese Befunde sind wahrscheinlich Ausdruck einer beschleunigten Lipolyse. Da bei der

Lipolyse auch Glycerin freigesetzt wird und die parenterale Applikation von Glycerin in mehreren Untersuchungen eine Verzehrsdepression bewirkte (Racotta und Russek 1977, Wirtschafter und Davis 1977), haben wir während der kompensatorischen Hypophagie auch den Plasmaglyceringehalt bestimmt. Der Plasmaglycerinspiegel war dabei bei den hypophagen Tieren eindeutig erhöht. Ob allerdings das Glycerin bei der lipostatischen Kontrolle des Verzehrs tatsächlich eine Rolle spielt, ist nach wie vor unklar, da subcutane und intraperitoneale Glycerininjektion in unseren Versuchen den Verzehr nicht reduzierten, obwohl die Glycerindosierung derjenigen von Wirtschafter und Davis (1977) entsprach. Es muß allerdings in weiteren Versuchen geklärt werden, ob die von uns und auch anderen Autoren parenteral verabreichten Glycerinmengen tatsächlich den Plasmaglycerinspiegel nennenswert beeinflussen. Wiesenreither (1982) konnte inzwischen in weiterführenden Untersuchungen nach subcutaner Injektion größerer Glycerinmengen bei Ratten sowohl eine deutliche Erhöhung des Plasmaglycerinspiegels als auch eine Verzehrsdepression nachweisen. Die Verzehrsdepression trat allerdings erst auf, als der Plasmaglycerinspiegel sich bereits wieder weitgehend "normalisiert" hatte.

In weiteren Versuchen untersuchten wir die Frage, ob eine Erhöhung des Plasmagehalts an freien Fettsäuren und freiem Glycerin mit einer Verzehrsdepression einhergeht. Da Heparin durch Freisetzung einer Lipoproteinlipase (Bengtsson und Olivecrona 1980) die Lipolyse der im Blut in Form von Lipoproteinen zirkulierenden Triglyceride anregt und dadurch zu einer Erhöhung der freien Fettsäuren und des freien Glycerins im Plasma führt (Grossman et al. 1954), bot es sich als Agens zur Erhöhung der Plasmakonzentrationen der

genannten Metabolite an. Das Wohlbefinden der Tiere schien nicht beeinträchtigt zu sein.

Die Versuche wurden mit fettreich und kohlenhydratreich gefütterten Ratten durchgeführt. Die Futteraufnahme war zu keinem Zeitpunkt nach der Heparininjektion eindeutig herabgesetzt, obwohl Heparin zu einem deutlichen Anstieg der freien Fettsäuren und des freien Glycerins im Plasma führte. Eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Metaboliten des Fettstoffwechsels scheint somit den Verzehr nicht zu reduzieren. Es besteht jedoch die Möglichkeit, daß die Plasmakonzentrationen der betreffenden Metabolite nach der Heparininjektion nicht lange genug erhöht waren, um den Verzehr zu beeinflussen.

Aus diesem Grunde wiederholten wir die Versuche mit einem länger wirksamen Depot-Heparin. Die Dosierung wurde zudem auf das Doppelte erhöht. Dadurch kam es einige Stunden nach der Injektion vereinzelt zu Todesfällen infolge von Nachblutungen.

Im ersten Versuch dieser Art führte Depot-Heparin zu einer deutlichen, im zweiten Versuch jedoch nur noch zu einer geringen Verzehrsdepression. Ob diese Verzehrsreduktion tatsächlich durch die verstärkte Lipolyse bedingt war, oder ob die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin das Wohlbefinden der Tiere so beeinträchtigte, daß sie weniger fraßen, muß in weiteren Versuchen abgeklärt werden.

Die 8 h nach Heparininjektion gemessenen Blutmetabolite freie Fettsäuren, freies Glycerin und 3-Hydroxybutyrat waren jedenfalls nach Injektion von Depot-Heparin signifikant erhöht. Diese Stoffwechseleränderungen könnten daher mit der Verzehrsdepression in kausalem Zusammenhang stehen. Infolge der oben erwähnten Nebenwirkungen von Depot-Heparin und der starken Schwankungen im Ausmaß der Verzehrsdepression sind jedoch keine

eindeutigen Schlußfolgerungen möglich.

Alles in allem scheint somit aufgrund der vorgelegten Ergebnisse eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Metaboliten des Fettstoffwechsels (freie Fettsäuren, freies Glycerin, 3-Hydroxybutyrat) nicht immer mit einer Verzehrsdepression einherzugehen.

Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, durch Untersuchungen über die der kompensatorischen Hypophagie zugrundeliegenden kausalen Faktoren zur Aufklärung der an der lipostatistischen Kontrolle des Verzehrs beteiligten Mechanismen beizutragen.

Die Versuche wurden an erwachsenen Ratten durchgeführt. Die kompensatorische Hypophagie folgte auf eine 3-tägige Insulininjektionsperiode (2 Insulininjektionen/Tag), während der das Körpergewicht der Tiere infolge einer erhöhten Futteraufnahme stark zugenommen hatte.

Am 2. Tag der kompensatorischen Hypophagie wurde die Blutglucosekonzentration in der Vena hepatica sowie in der Pfortader während der Aufnahme einer Mahlzeit gemessen, da es Hinweise auf die Existenz glucoseempfindlicher hepatischer Sättigungsrezeptoren gibt. Des weiteren wurde unter analogen Bedingungen der Plasmaglycerinspiegel gemessen. Andere Autoren konnten nämlich nach Glycerinjektion bei der Ratte eine Verzehrsdepression beobachten. Die Untersuchungen dieser Autoren wurden zudem zum Teil nachvollzogen.

In weiteren Untersuchungen wurde geprüft, ob sich eine durch Heparininjektionen verursachte Erhöhung von Metaboliten des Fettstoffwechsels (freie Fettsäuren, freies Glycerin, 3-Hydroxybutyrat) auf den Verzehr auswirkt. Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

- 1) Während der kompensatorischen Hypophagie war die Glucosekonzentration im Blut der Vena hepatica, nicht jedoch im Pfortaderblut, deutlich erhöht. Damit dürfte gegenüber den Kontrolltieren bei den Tieren mit kompensatorischer Hypophagie mehr Glucose aus der Leber freigesetzt worden sein.

- 2) Die Plasmaglycerinkonzentration war während der kompensatorischen Hypophagie erhöht.
- 3) Die Injektion von Depot-Heparin, die eine langfristige Erhöhung der Plasmakonzentrationen der freien Fettsäuren, des Glycerins und des 3-Hydroxybutyrats bewirkte, hatte eine Verzehrsdepression zur Folge. Die Injektion von "normalem" Heparin beeinflusste den Verzehr nicht, obwohl die Plasmakonzentrationen der genannten Metabolite kurzzeitig erhöht waren.
- 4) Glycerininjektionen in niedriger Dosierung (80 bzw. 160 mg/kg Körpergewicht) wirkten sich auf den Verzehr nicht aus.

Nach diesen Ergebnissen kommt eine erhöhte Glucosekonzentration in der Leber als ursächlicher Faktor für die kompensatorische Hypophagie in Betracht. Zur Rolle der Plasmakonzentrationen von Metaboliten des Fettstoffwechsels beim Zustandekommen der kompensatorischen Hypophagie lassen sich aufgrund der erhaltenen Ergebnisse keine definitiven Aussagen machen.

Summary

Physiological investigations of the compensatory hypophagia were conducted to clarify the mechanisms of the lipostatic control of feeding.

The experiments were conducted using adult rats.

A three days period of insulin injection (2 injections/day) inducing hyperphagia and weight increase was followed by the compensatory hypophagia.

On the second day of the compensatory hypophagia we measured the blood glucose levels in the hepatic and in the portal vein due to former experiments referring to the existence of hepatic glucose sensitive satiety receptors. In addition the plasma glycerol concentration was measured under identical conditions, as other investigators have observed that glycerol injections were followed by a decrease in food intake; some of their experiments were reproduced. In further experiments we investigated the influence of increased plasma levels of free fatty acids, glycerol, and 3-hydroxybutyrate, caused by injection of heparin, on food intake.

The following results were obtained:

- 1) During the compensatory hypophagia a marked increase of the blood glucose levels was observed in the hepatic vein only. The reason may be that the amount of glucose released from the liver of hypophagic rats is higher than that of the control rats.
- 2) During the compensatory hypophagia the plasma glycerol level was increased.
- 3) After the injection of depot-heparin, which caused a long-term increase of plasma, free fatty acids, glycerol, and 3-hydroxybutyrate, food intake decreased. The injection of standard-heparin also increased those metabolites for a short time, but had no effect on food intake.

- 4) The injection of small doses of glycerol (80 or 160 mg/kg body weight) did not have any effect on food intake.

These results indicate that an increased glucose concentration in the liver may induce the compensatory hypophagia. The results obtained do not give conclusive evidence of the part that the plasma concentrations of metabolites of fat metabolism actually play in the accomplishment of the compensatory hypophagia.

Schrifttum

Abrams R. and H.T. Hammel

Hypothalamic temperature in unanesthetized albino rats during feeding and sleeping.

Am. J. Physiol. 206, 641-646 (1964)

Adair E.R., N.E. Miller, and D.A. Booth

Effects of continuous intravenous infusion of nutritive substances on consumatory behaviour in rats.

Comm. Behav. Biol. A 2, 25-37 (1968)

Adolph E.F.

Urges to eat and to drink

Am. J. Physiol. 151, 110-125 (1947)

Anand B.K., G.S. Chhina, K.N. Sharma, S. Dua, and B. Singh

Activity of single neurons in the hypothalamic feeding centers: effect of glucose.

Am. J. Physiol. 207, 1146-1154 (1964)

Annison E.F.

Plasma non-esterified fatty acids in sheep.

Austral. J. Agric. Res. 11, 58-64 (1960)

Baile C.A., W. Zinn, and J. Mayer

Feeding behaviour of monkeys: glucose utilization rate and site of glucose entry.

Physiol. Behav. 6, 537-541 (1971)

Bengtsson G. and T. Olivecrona

The hepatic heparin releasable lipase binds to high density lipoproteins.

FEBS Letters 119 (2), 290-292 (1980)

Booth D.A. and T. Brookover

Hunger elicited in the rat by a single injection of bovine crystalline insulin.

Physiol. Behav. 3, 439-446 (1967)

Booth D.A. and M.E. Pitt

The role of glucose in insulin induced feeding and drinking.

Physiol. Behav. 3, 447-453 (1968)

Booth D.A.

Modulation of the feeding response to peripheral insulin, 2-desoxy-glucose or 3-O-methyl-glucose injections.

Physiol. Behav. 8, 1069-1076 (1972)

Booth D.A. and S.P. Jarman

Inhibition of food intake in the rat following complete absorption of glucose delivered into the stomach, intestine or liver.

J. Physiol. 259, 501-522 (1976)

Brandes I.S.

Insulin induced overeating in the rat.

Physiol. Behav. 18, 1095-1102 (1977)

Brobeck J.R.

Food intake as a mechanism of temperature regulation.

Yale J. Biol. Med. 20, 545-552 (1948)

Brobeck J.R.

Food and temperature.

Rec. Progr. Horm. Res. 16, 439-466 (1960)

Campbell C.S. and J.D. Davis

Peripheral control of food intake: interaction between test diet and postingestive chemoreception.

Physiol. Behav. 12 (3), 377-384 (1974)

- de Castro J.M., S.K. Paullin, and G.M. de Lugas
Insulin and glucagon as determinants of body
weight set point and microregulation in rats.
J. comp. Physiol. Psychol. 92, 571-579 (1978)
- Cohn C. and D. Joseph
Influence of body weight and body fat on
appetite of "normal" lean and obese rats.
Yale J. Biol. Med. 34, 598-607 (1962)
- Freudlsperger R.
Untersuchungen zur glucostatischen Kontrolle
des Verzehrs.
Diss. med.-vet. (1979)
- Geary N., E. Scharrer, R. Freudlsperger, and W. Raab
Adaptation to high-fat diet and carbohydrate-
induced satiety in the rat.
Am. J. Physiol. 237, R 139 - R 146 (1979)
- Geary N., W. Langhans, and E. Scharrer
Meal time glycogenolysis and satiety in the rat.
Zur Publikation eingereicht
- Geary N., H. Grötschel, and E. Scharrer ^{x)}
Blood metabolites and feeding during postinsulin
hypophagia.
Am. J. Physiol., im Druck
- Gibbs J., R.C. Young, and G.P. Smith
Cholecystokinin decreases food intake in rats.
J. comp. Physiol. Psychol. 84 (3), 488-495 (1973)
- Gibbs J., J.D. Falasco, and P.R. McHugh
Cholecystokinin-decreased food intake in
rhesus-monkeys.
Am. J. Physiol. 230 (1), 15-18 (1976)

Glick Z. and M. Modan

Control of food intake during continuous injection of glucose into the upper duodenum and the upper ileum of rats.

Physiol. Psychol. 5, 7-10 (1976)

Glick Z.

Food intake of rats administered with glycerol.

Physiol. Behav. 25, 621-626 (1980)

Grinker J.A., J. Strohmayer, J. Horowitz, and J. Hirsch

The effect of the metabolite glycerol on food intake and body weight in rats.

Brain Res. Bull 5, 29-35 (1980)

Grötschel H.

Untersuchungen zur lipostatischen Kontrolle des Verzehrs.

Diss. med. vet. (1980)

Grossman M.J., L. Palm, G.H. Becker, and H.C. Moeller

Effect of lipemia and heparin on free fatty acid content of rat plasma.

Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 87, 312-315 (1954)

Hoebel B.G. and P. Teitelbaum

Weight regulation in normal and hypothalamic hyperphagic rats.

J. comp. Physiol. Psychol. 61, 189-193 (1966)

Houpt R.T. and H.E. Hance

Stimulation of food intake in the rabbit and rat by inhibition of glucose metabolism with 2-deoxy-D-glucose.

J. comp. Physiol. Psychol. 75, 395-400 (1971)

Hunt J.N. and D.F. Stubbs

The volume and energy content of meals as determinants of gastric emptying.

J. Physiol. 245, 209-225 (1975)

Kennedy G.C.

The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat.

Proc. Roy. Soc., series B 140, 578-592 (1953)

Kraly E.S. and E.M. Blass

Mechanisms for enhanced feeding in the cold in rats.

J. comp. Physiol. Psychol. 90, 714-726 (1976)

Larue-Achagiotis C. and J. Le Magnen

The different effects of continuous night and day-time insulin infusion on the meal pattern of normal rats: Comparison with the meal pattern of hyperphagic hypothalamic rats.

Physiol. Behav. 22, 435-439 (1979)

Le Magnen J., M. Devos, J.P. Gaudillière, J. Louis-Sylvestre, and S. Tallon

Role of a lipostatic mechanism in regulation by feeding of energy balance in rats.

J. comp. Physiol. Psychol. 84, 1-23 (1973)

Lotter E.C. and S.C. Woods

Injectons of insulin and changes of body weight.

Physiol. Behav. 18, 293-297 (1977)

MacKay E.M., J.W. Callaway, and R.H. Barnes

Hyperalimentation in normal animals produced by protamine insulin.

J. Nutr. 20, 56-66 (1940)

Mayer A.

Essay sur la soif.

Felix Alcan, Paris (1901)

Mayer J.

Regulation of energy intake and the body weight:
The glucostatic theory and the lipostatic hypothesis.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 63, 15-43 (1955)

Mayer J. and N.B. Marshall

Mechanism of action of gold thioglucose and
glucostatic regulation of appetite.

C. r. hebdom. Seanc. Acad. Sci. Paris 242, 169-178
(1956)

McGarry J.D., P. Wright, and D.W. Forster

Hormonal control of ketogenesis.

Rapid activation of hepatic ketogenic capacity
in fed rats by anti-insulin serum and glucagon.

J. Clin. Invest. 55, 1202-1209 (1975)

Om P. and M. Hohenegger

Metabolic studies in rats under glucose and
glycerol loading.

Internat. J. Vit. Nutr. Res. 49, 317-321 (1979)

Panksepp J.

Is satiety mediated by the ventromedial hypothalamus?

Physiol. Behav. 7, 381-384 (1971)

Panksepp J., A. Pollak, K. Krost, R. Meeker, and M. Ritter

Feeding in response to repeated protamine zinc
insulin injections.

Physiol. Behav. 14, 487-493 (1975)

Racotta R. and M. Russek

Food and water intake of rats after intraperitoneal and subcutaneous administration of glucose, glycerol and sodium lactate.

Physiol. Behav. 18, 267-273 (1977)

Randle P.J., C.N. Hales, P.B. Garland, and E.A. Newsholme

The glucose fatty acid cycle: Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances in diabetes mellitus.

Lancet 1, 785-789 (1963)

Rezek M. and D. Novin

Duodenal nutrient infusion: Effects on feeding in intact and vagotomized rabbits.

J. Nutr. 106, 812-820 (1976)

Russek M.

Demonstration of the influence of a hepatic glucosesensitive mechanism on food intake.

Physiol. Behav. 5, 1207-1209 (1970)

Schade D.S., W. Woodside, and R.P. Eaton

The role of glucagon in the regulation of plasma lipids.

Metabolism 28, 874-886 (1979)

Scharrer E., C.A. Baile, and J. Mayer

Effect of amino acids and protein on food intake of hyperphagic and recovered aphagic rats.

Am. J. Physiol. 218, 400-404 (1970)

Scharrer E., D.W. Thomas, and J. Mayer

Absence of effect of intraaortal glucose infusions upon spontaneous meals of rats.

Pflügers Arch. 351, 315-322 (1974)

- Scharrer E. und N. Geary
Regulation der Futteraufnahme bei Monogastriden.
Übers. Tierernährung 5, 103-122 (1977)
- Share J., E. Marynuik, and M.J. Grossman
Effect of prolonged intragastric feeding on oral
food intake in dogs.
Am. J. Physiol. 169, 229-235 (1952)
- Sleeth C.K. and E.J. van Liere
The effect of environmental temperature on the
emptying time of the stomach.
Am. J. Physiol. 118, 272-275 (1937)
- Smith G.P. and J. Gibbs
Cholecystokinin: a putative satiety signal.
Pharmac. Biochem. Behav. 3 (1), 135-138 (1975)
- Stephens D.B. and B.A. Baldwin
The lack of effect of intrajugular or intra-
portal injections of glucose or amino acids on
food intake of pigs.
Physiol. Behav. 12, 923-929 (1974)
- Strubbe J.H. and A.B. Steffens
Rapid insulin release after ingestion of a meal
in the unanesthetized rat.
Am. J. Physiol. 229, 1019-1022 (1975)
- Strubbe J.H. and A.B. Steffens
Blood glucose levels in portal and peripheral
circulation and their relation to food intake
in the rat.
Physiol. Behav. 19, 303-307 (1977)
- Thomas D.W. and J. Mayer
Meal taking and regulation of food intake by
normal and hypothalamic hyperphagic rats.
J. comp. Physiol. Psychol. 66, 642-653 (1968)

Van der Weele D.A., D. Novin, M. Rezek, and J.D. Sanderson
Duodenal or hepatic-portal glucose perfusion:
Evidence for duodenally based satiety.
Physiol. Behav. 12, 467-473 (1974)

Vaughan M. and D. Steinberg
Effect of hormones on lipolysis and esterification
of free fatty acids during incubation of adipose
tissue in vitro.
J. Lipid. Res. 4 (2), 193-199 (1963)

Wiesenreither F.
Zur Rolle von Plasmametaboliten bei der liposta-
tischen Kontrolle des Verzehrs.
Diss. vet. med. (1982) eingereicht

Williamson D.H. and J. Mellanby
D-(-)-3-Hydroxybutyrat
in: H.U. Bergmeyer: Methoden der enzymatischen
Analyse Bd. II 3. Aufl. (1974) 1883-1890

Wirtschaftler D. und J.D. Davis
Body weight: Reduction by long-term glycerol
treatment.
Science 198, 1271-1274 (1977)

Yin T.H. and C.T. Tsai
Effects of glucose on feeding in relation to
routes of entry in rats.
J. comp. Physiol. Psychol. 85, 258-264 (1973)

Nach Beendigung meiner Arbeit möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Erwin Scharrer für die Überlassung des Themas und für seine jederzeit gewährte freundliche Unterstützung bedanken.

Ferner gilt mein besonderer Dank sämtlichen Mitarbeitern des Isotopenlabors und den Tierpflegern, ohne deren Hilfsbereitschaft die teilweise sehr "personalaufwendigen" Versuche kaum durchführbar gewesen wären.

Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Lebenslauf

Gisela Fritsche Eltern	geboren am 13. 11. 54 in Heidelberg Dr. Helmut Fritsche, Arzt und Ruth Fritsche, geborene Schwenninger, Ärztin
1961 - 65	Grundschule in Wiesloch
1965 - 73	Gymnasium Wiesloch
6/73	Reifeprüfung
1973 - 76	Tiermedizinstudium an der Justus- Liebig-Universität Gießen
9/75	Tierärztliche Vorprüfung in Gießen
1976 - 79	Fortsetzung des Studiums an der Ludwig-Maximilians-Universität München
7/79	Tierärztliche Prüfung in München
8/79	Approbation als Tierärztin
1/80-3/81	Anstellung als wissenschaftliche Hilfskraft beim Institut für Physio- logie, Physiolog. Chemie und Er- nährungsphysiologie der Tiere an der Universität München

